

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580029337.4

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/515 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 8 月 1 日

[11] 公开号 CN 101010071A

[22] 申请日 2005.6.29

[21] 申请号 200580029337.4

[30] 优先权

[32] 2004.7.1 [33] DE [31] 102004032051.9

[32] 2004.7.14 [33] US [31] 10/890,704

[86] 国际申请 PCT/EP2005/006983 2005.6.29

[87] 国际公布 WO2006/002883 德 2006.1.12

[85] 进入国家阶段日期 2007.3.1

[71] 申请人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

[72] 发明人 E·阿克诺 J·巴索罗莫斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 刘 玥

权利要求书 2 页 说明书 26 页 附图 3 页

[54] 发明名称

利用行星齿轮挤出机制备防止滥用固体剂型的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种制备破裂强度至少 500N 的固体剂型的方法, 该剂型安全防止滥用, 含有至少一种具有潜在性的活性成分, 并且含有合成和/或天然聚合物。本发明特征在于将相应的混合物通过熔融挤出方法借助于行星齿轮挤出机加工。

1.一种制备含有至少一种具有滥用潜在性的活性成分和至少一种合成或天然聚合物(C)的破裂强度至少500N的防滥用固体剂型的方法,其特征在于将含有所述活性成分和聚合物组分(C)的混合物借助于行星齿轮挤出机通过熔融挤出加工为成形的物品,所述的物品任选地经过逆压(singulation)和任选地进一步成形为剂型。

2.权利要求1的方法,其特征在于所用的活性成分是至少一种选自阿片样物质、兴奋剂、其他麻醉剂、其生理可接受化合物、其生理可接受衍生物、生理可接受外消旋体、任意混合的对映异构体或立体异构体和其相应衍生物或化合物。

3.权利要求2的方法,其特征在于生理可接受化合物是盐,优选盐酸盐或硫酸盐并且所用衍生物是活性成分的酯、醚或酰胺。

4. 权利要求1-3任一项的方法,其特征在于所用活性成分是选自下列的阿片样物质羟考酮,吗啡,氢吗啡酮,曲马朵和其生理可接受盐,优选盐酸盐、硫酸盐、糖酸盐,其溶剂化物、其立体异构体、其对映异构体、其非对映异构体、任意所需混合的非对映异构体。

5. 权利要求1-3任一项的方法,其特征在于所用阿片样物质是至少一种选自下列的阿片样物质(2R,3R)-1-二甲基氨基-3-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-戊-3-醇、(1RS,3RS,6RS)-6-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己烷-1,3-二醇、(1R,2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)-苯酚、(1R,2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)-苯酚、其生理可接受盐,优选盐酸盐,生理可接受对映异构体、立体异构体、非对映异构体和外消旋体和生理可接受衍生物,优选醚、酯或酰胺类化合物。

6. 权利要求1-5任一项的方法,其特征在于所述的聚合物组分(C)的用量相对于所述剂型的总重量计至少20重量%,优选用量至少35-99.9重量%,特别优选用量至少50重量%,非常特别优选用量至少60重量%。

7. 权利要求1-6任一项的方法,其特征在于所用的聚合物(C)是至少一种选自下列的聚合物:聚亚烷基氧化物、聚乙烯类、聚丙烯类、聚氯乙烯类、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚(甲基)丙烯酸酯和其共聚物以及至少两种所述聚合物或聚合物类型的混合物。

8. 权利要求7的剂型,其特征在于所用的聚亚烷基氧化物是聚亚甲基氧化物、聚环氧乙烷和/或聚环氧丙烷。

9.权利要求7的方法，其特征在于所用的聚环氧乙烷是分子量至少0.5M的聚环氧乙烷。

10.权利要求9的方法，其特征在于所用的聚环氧乙烷是分子量至少1M、优选1-15M的聚环氧乙烷。

11.权利要求1-10任一项的方法，其特征在于所述的混合物还含有辅助物质(B)和/或至少一种破裂强度至少500N的蜡(D)。

12. 权利要求11的方法，其特征在于所用的蜡是巴西棕榈蜡或蜂蜡。

13. 权利要求1-12任一项的方法，其特征在于所述的混合物含有组分(C)和任选存在的组分(D)，其含量是得到破裂强度至少500N的剂型。

14.权利要求11的方法，其特征在于抗氧剂和/或增塑剂用作组分(B)。

15. 权利要求1-14任一项的方法，其特征在于使用具有至少三个行星纺锤体的行星齿轮挤出机。

16. 权利要求1-15任一项的方法，其特征在于使用具有进料螺杆和中心纺锤体带有行星纺锤体的行星齿轮挤出机。

17. 权利要求1-16任一项的方法，其特征在于行星齿轮挤出机中的混合物被加热脂质组分(C)已经被软化，压缩和挤出。

18. 权利要求1-17任一项的方法，其特征在于塑料挤出物最终成形并且任选。

19. 权利要求1-18任一项的方法，其特征在于挤出物成形为片剂。

20.权利要求19的方法，其特征在于通过压缩模制借助于两个反向旋转轧辊丙在轧辊套管内相互相对凹陷成形所述片剂，其凹口的构造绝对了片剂的形状。

21.权利要求19的方法，其特征在于逆压的挤出物在各种情况中借助于至少一种成形冲形成片剂。

22. 权利要求1-18任一项的方法，其特征在于挤出物逆压成为多颗粒形式，优选丸剂、球形、颗粒，优选圆柱体颗粒，并且任选成形和任选压缩模制为片剂或包装在胶囊中。

23. 通过权利要求1-22任一项的方法得到的防止滥用的剂型。

## 利用行星齿轮挤出机制备防止滥用固体剂型的方法

本发明涉及一种制备碎裂强度 $\geq 500\text{N}$ 的防止滥用固体剂型的方法，所示固体剂型含有至少一种可能被滥用的活性成分和至少一种合成或天然聚合物(C)，其特征在于含有活性成分和聚合物组分(C)的混合物借助于行星齿轮挤出机通过熔融挤出加工为成形的物品，所述的物品任选地经过逆压(singulation)和任选地进一步成形为剂型。

许多药物活性成分在其适当用途中除了具有优良的活性之外还具有滥用潜在性，即它们可能被滥用者用量产生非预期效果的作用。例如，阿片样物质对于对抗严重和极重疼痛非常有效，但常常被滥用者用来产生麻醉和欣快的状态。

为了制造滥用可能性，相应的剂型如片剂或胶囊被滥用者粉碎，例如在研钵中磨碎，用适当的含水液体从所得粉末中萃取出活性成分并且所得溶液任选地经过脱脂棉或纤维素填料过量之后经非肠道给药，特别是静脉内给药。与口服滥用相比，此类给药的另一现象是使活性成分水平进一步加速升高以使滥用者产生所需效果，称作“反冲”或“急速”。如果粉状剂型经鼻滥用给药，即吸入，也可以获得这种反冲感觉。由于含有潜在滥用的活性成分的延迟释放剂型在以滥用的高剂量经口服摄取时不会给另一种带来更高的预期反冲感觉，这种剂型也被粉碎并且萃取以便于滥用。

US-A4,070,494提出向剂型中加入溶胀试剂以防止滥用。当加入水萃取活性成分时，这些话时间溶胀并且确保与凝胶分离的滤液只含有少量的活性成分。

WO 95/20947公开的多层片剂基于类似途径来防止非肠道滥用，该片剂含有具有滥用潜在性的活性成分和至少一种胶凝剂，各自位于不同的层内。

WO 03/015531 A2公开了另一种防止非肠道滥用的途径。其中描述了一种含有止痛剂阿片样物质和染料作为嫌恶剂的剂型。破坏该剂型释放出的颜色很容易阻碍；滥用者使用已经破坏的剂型。

滥用者已知的恶化滥用的选择是在剂型中加入活性成分的拮抗剂，例如纳洛酮和纳曲酮对于阿片样物质，或者引起生理防御反应的

混合物，例如吐根。

然而，由于过去在绝大多数情况中出于滥用的目的必须研磨剂型，本发明的目的载体提供一种制备含有具有滥用潜在性的活性成分的剂型的方法，当该剂型正确给药时，包装达到所需治疗作用，但该剂型中的活性成分无法通过直接粉碎转化为适合滥用的形式。

此目的是通过本发明的必要方法制备含有至少一种具有滥用潜在性的活性成分和至少一种合成或天然聚合物(C)的破裂强度至少为500 N的固体剂型来达到的，其特征在于含有活性成分和聚合物组分(C)的混合物借助于行星齿轮挤出机熔融挤出加工为成形物品，该物品任选地进行逆压(singulation)并成形得到所述剂型。

借助于本发明的方法采用组分(C)和所述最小破裂强度并且借助于行星齿轮挤出机制剂，可以提供具有至少500 N、优选至少750 N的破裂强度的剂型，它明显复杂化或防止所述剂型通过超过方式的粉碎和随后的滥用。

优选地，组分(C)的存在量是这样的，按照本发明得到的剂型具有的破裂强度至少为500 N，优选750 N。

如上所述，不充分捣碎所述剂型，不可能出现非危险性非肠道、特别是静脉内给药，或者萃取活性成分花费滥用者很多时间，或者在滥用性口服给药无法得到反冲感，因为无法出现自发性释放。

按照本发明，捣碎是指滥用者利用可得到的超过工具对剂型进行粉碎，例如研棒和研钵，锤子和其他用于施加外力的常用工具。

行星齿轮挤出机是已知的并且详细公开在 Handbuch der Kunststoff- Extrusionstechnik I (1989) 第 1.2 章 "Grundlagen" 的 "Klassifizierung von Extrudern" 第4-6页中。相关内容在此引入作为参考并且实际上是本文的组成部分。

利用行星齿轮挤出机通过造粒来制备含有药物活性成分的适宜多孔颗粒已经公开在WO 03/028698中。该专利申请没有指出按照本发明的方法制备防止滥用的含有至少一种具有滥用潜在性的活性成分的剂型的参考内容。

因此，本发明所制备的破裂强度至少为500N的剂型，该剂型极大阻止通过非肠道、经鼻和/或口服滥用其具有滥用潜在性的活性成分，是现有技术中非显而易见的。

通过本发明制备相应剂型的方法,具有滥用潜在性的活性成分,优选具有滥用潜在性的药物活性成分,对于本领域技术人员来说是已知的,其所用量也如此,并且防止滥用,例如其相应衍生物的形式,特别是酯、醚或酰胺类,或者在各种情况中相应生理可接受混合物的形式,特别是其盐或溶剂化物的形式,例如外消旋体、对映异构体或立体异构体。

本发明的方法特别适合于防止适宜药物活性成分从固体、优选口服剂型被滥用,其活性成分选自阿片样物质、镇痛药,优选苯并二氮杂草类;巴比妥类,兴奋剂和其他麻醉剂。

属于阿片样物质类的物质是本领域技术人员已知的,例如Alan F. Casy 等所述的"Opioid Analgesics", 1986版,特别是第508 - 518页, Plenum Publishing Corporation; H. Buschmann 的"Analgesics", 2002版,第171 - 245页, WILEY-VCH和Elmar Fiedrichs 等的"Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry", 第6版,第1 - 53页, WILEY-VCH. 特别优选其中所列的阿片样物质类及其代谢物。相关内容在此引入作为参考并且实际上是本文的组成部分。

本发明的方法特别适用于防止含有至少一种选择下列的阿片样物质、镇痛药和/或滥用者麻醉剂的剂型的滥用: N-{1-[-(4-乙基-5-氧代-2-四唑啉-1-基)乙基]-4-甲氧基甲基-4-哌啶基}丙酰苯胺(阿芬他尼), 5,5-二烯丙基巴比妥酸(阿洛巴比妥), 烯丙罗定, 阿法罗定, 8-氯-1-甲基-6-苯基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]-苯并二氮杂草(阿普唑仑), 2-二乙基氨基苯基乙基酮(安非拉酮), ( $\pm$ )- $\alpha$ -甲基苯乙胺(苯丙胺), 2-( $\alpha$ -甲基苯乙基氨基)-2-苯基乙腈(安非他尼), 5-乙基-5-异戊基巴比妥酸(异戊巴比妥), 阿尼利定, 阿朴可待因, 5,5-二乙基巴比妥酸(巴比妥), 苄基吗啡, 苯腈米特, 7-溴-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(溴西洋), 2-溴-4-(2-氯苯基)-9-甲基6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂草(溴替唑仑), 17-环丙基甲基4,5 $\alpha$ -环氧-7 $\alpha$ ](S)-1-羟基-1,2,2-三甲基-丙基]-6-甲氧基-6,14-内型-乙烷吗啡南-3-醇(丁丙诺啡), 5-丁基-5-乙基巴比妥酸(丁巴比妥), 布托啡诺, (7-氯-1,3-二氢-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-二甲基-氨基甲酸酯(卡马西洋), (1S,2S)-2-氨基-1-苯基-1-丙醇(阿茶碱/D-去甲麻黄碱), 7-氯-N-甲基-5-苯基-3H-1,4-苯并二氮杂草-2-基胺4-氧化物(利眠宁), 7-氯-1-甲基-5-苯基-1H-

1,5-苯并二氮杂草2,4(3H,5H)-二酮(氯巴占), 5-(2-氯苯基)-7-硝基-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(氯硝西洋), 氯尼他嗪, 7-氯-2,3-二氢-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-羧酸(氯氮草), 5-(2-氯苯基)-7-乙基-1-甲基-1H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(氯噻西洋), 10-氯-11b-(2-氯苯基)-2,3,7,11b-四氢噁唑并[3,2-d][1,4]苯并二氮杂草-6(5H)-酮(氯草唑仑), (-)-甲基-[3 $\beta$ -苯甲酰氧基-2 $\beta$ (1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ H)-托烷羧酸酯](可卡因), 4,5 $\alpha$ -环氧-3-甲氧基-17-甲基-7-吗啡-6[ $\alpha$ ]-醇(可待因), 5-(1-环己烯基)-5-乙基巴比妥酸(环巴比妥), 噻克罗酚, 环并诺啡, 7-氯-5-(2-氯苯基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(地洛西洋), 地索吗啡, 右吗拉胺, (+)-(1-苄基-3-二甲基氨基-2-甲基-1-苯基丙基)丙酸酯(右旋丙氧酚), 地佐辛, 地恩丙胺, Diamorphon, 7-氯-1-甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(地西洋), 4,5 $\alpha$ -氧桥-3-甲氧基-17-甲基-6 $\alpha$ -吗啡喃醇(二氢可待因), 4,5 $\alpha$ -氧桥-17-甲基-3,6a-吗啡喃二醇(二氢吗啡), 地美沙朵, 美沙醇, 二甲基噻吩丁烯胺, 吗苯丁酯, 地匹哌酮, (6aR,10aR)-6,6,9-三甲基-3-戊基-6a,7,8,10a-四氢-6H-苯并[c]色烯-1-醇(屈大麻酚), 依他佐辛, 8-氯-6-苯基-4H[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮杂草(艾司唑仑), 依索庚嗪, 乙基甲基噻吩丁烯胺, [-氯-5-(2-氯苯基)-2,3-二氢-2-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-羧酸乙酯](乙基loflazepat), 4,5[ $\alpha$ ]-氧桥-3-乙氧基-17-甲基-7-吗啡烯-6 $\alpha$ -醇(乙基吗啡), 依托尼嗪, 4,5 $\alpha$ -氧桥-7 $\alpha$ -(1-羟基-1-甲基丁基)-6-甲氧基-17-甲基-6,14-内型-乙烯吗啡喃-3-醇(埃托啡), N-乙基-3-苯基-8,9,10-三降冰片烷-2-基胺(芬坎法明), 7-[-( $\alpha$ -甲基苯乙基氨基)乙基]-茶碱(芬乙茶碱), 3-( $\alpha$ -甲基苯乙基氨基)丙腈(芬普雷司), N-(1-苯乙基-4-哌啶基)丙酰苯胺(芬太尼), 7-氯-5-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(氟地西洋), 5-(2-氯苯基)-1-甲基-7-硝基-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(氟硝西洋), 7-氯-1-(2-二乙基氨基乙基)-5-(2-氯苯基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(氟西洋), 7-氯-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(哈拉西洋), 10-溴-11b-(2-氯苯基)-2,3,7,11b-四氢[4,3]噁唑基[3,2-d][1,4]苯并二氮杂草-6(5H)-酮(卤草唑啉), 海洛因, 4,5 $\alpha$ -氧桥-3-甲氧基-17-甲基-6-吗啡喃酮(氢可酮), 4,5[ $\alpha$ ]-氧桥-3-羟基-17-甲基-6-吗啡喃酮(氢吗啡酮), 羟基哌替啶, 异美沙酮, 羟基甲基吗啡喃, 11-氯-8,12b-二氢2,8-二甲基-12b-苯基-4H-[1,3]噁嗪并[3,2-d][1,4]苯并二氮杂草-4,7(6H)-二酮(凯他唑仑), 1-[-(3-羟

基苯基)-1-甲基-4-哌啶基I]-1-丙酮 (凯托米酮), (3S,6S)-6-二甲基氨基-4,4-二苯基庚-3-基乙酸酯 (左旋乙酰美沙醇(LAAM)), (-)-6-二甲基氨基-4,4-二苯基-3-庚烷酮(左旋美沙酮), (-)-17-甲基-3-吗啡醇(羟甲左吗啡), 左旋苯酰甲吗喃, 洛芬太尼, 6-(2-氯苯基)-2-(4-甲基-1-哌嗪基亚甲基)-8-硝基-2H-咪唑并[1,2-a][1,4] 苯并二氮杂草-1(4H)-酮(氯普唑仑), 7-氯-5-(2-氯苯基)-3-羟基-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(劳拉西洋), 7-氯-5-(2-氯苯基)-3-羟基-1-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(氯甲西洋), 5-(4-氯苯基)-2,5-二氢-3H-咪唑[2,1-a]异吲哚-5-醇(马吲哚), 7-氯-2,3-二氢-1-甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草(美达西洋), N-(3-氯丙基)- $\alpha$ -甲基苯乙胺 (美芬雷司), 哌替啶, 2-甲基-2-丙基三亚甲基二氨基甲酸酯(眠尔通), 美普他酚, 美他佐辛, 甲基吗啡, N, $\alpha$ -二甲基苯乙胺 (Metamfetamin), ( $\pm$ )-6-二甲基氨基-4,4-二苯基-3-庚酮(美沙酮), 2-甲基-3-邻-甲基苯基-4(3H)-喹唑啉酮(甲喹酮), [2-苯基-2-(2-哌啶基I)乙酸甲酯] (甲基phenidat), 5-乙基-1-甲基-5-苯基巴比妥酸 (甲基苯巴比妥), 3,3-二乙基-5-甲基-2,4-哌啶二酮(甲乙哌酮), 美托酮, 8-氯-6-(2-氯苯基)-1-甲基-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮杂草(咪达唑仑), 2-(二苯甲基亚磺酰基)乙酰胺(莫达非尼), 4,5 $\alpha$ -环氧-17-甲基-7-吗啡-3,6 $\alpha$ -二醇(吗啡), 吗啡-6-glucoronid, 麦罗啡, ( $\pm$ )-trans-3-1,1-二甲基庚基)-7,8,10,10 $\alpha$ -四氢-1-羟基-6,6-二甲基-6H-二苯并-[b, $\alpha$ ]吡喃-9(6 $\alpha$ H)-酮(大麻隆), 纳布啡, 纳洛芬, 纳碎因, 尼可吗啡, 1-甲基-7-硝基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(硝甲西洋), 7-硝基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(硝西洋), 7-氯-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(去甲西洋), 去甲佐啡诺, 6-二甲基氨基-4,4-二苯基-3-己烷酮(去甲美沙酮), 去甲吗啡, 诺匹哌酮, 得自属于罂粟(鸦片)种的植物的渗出物, 7-氯-3-羟基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(奥沙西洋), (顺式-反式)-10-氯-2,3,7,11b-四氢-2-甲基-11b-苯基咪唑并[3,2-d][1,4]苯并二氮杂草-6-(5H)-酮(咪唑仑), 4,5[ $\alpha$ ]-氧桥-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基-6-吗啡喃酮(羟考酮), 羟吗啡酮, 属于罂粟种的植物和植物的部位(包括setigerum亚种)(罂粟), 阿片金碱, 2-亚氨基-5-苯基-4-咪唑烷二酮(Pernolin), 1,2,3,4,5,6-六氢-6,11-二甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)-2,6-桥亚甲基-3-benzazocin-8-醇(喷他佐辛), 5-乙基-5-(1-甲基丁基)-巴比妥酸(戊巴比妥), (1-甲基-4-苯基-4-哌啶羧酸乙酯) (哌替啶), 苯吗庚酮, 啡诺啡烷,



非那佐辛, 苯哌利定, 去痛定, 福可定, 3-甲基-2-苯基吗啡(芬美曲嗪), 5-乙基-5-苯基巴比妥酸(苯巴比妥),  $\alpha, \alpha$ -二甲基苯乙胺(芬特明), 7-氯-5-苯基-1-(2-丙炔基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(匹那西洋),  $\alpha$ -(2-哌啶基)二苯甲基醇(哌苯甲醇), 1'-(3-氯基-3,3-二苯基丙基)[1,4'-联哌啶]-4'-甲酰胺(哌肼米特), 7-氯-1-(环丙基甲基)-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(普拉西洋), 普罗法多, 普罗庚嗪, 二甲哌替啶, 丙哌利定, 丙氧芬, N-(1-甲基-2-哌啶子基乙基)-N(2-吡啶基)丙酰胺, {3-[甲氧基羰基-4-(N-苯基丙酰胺基)哌啶子基]丙酸甲酯} (瑞芬太尼), 5-仲丁基-5-乙基巴比妥酸 (仲丁巴比妥), 5-烯丙基-5-(1-甲基丁基)-巴比妥酸(仲巴比妥), N-{4-甲氧基甲基-1-[(2-噻吩基)乙基]-4-哌啶基}丙酰苯胺 (舒芬太尼), 7-氯-2-羟基-甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(替马西洋), 7-氯-5-(1-环己烯基)-1-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂草-2(3H)-酮(四氢西洋), (2-二甲基氨基-1-苯基-3-环己烯-1-羧酸乙酯) (替利定(顺式和反式)), 二甲基吗啡, 曲马多, 8-氯-6-(2-氯苯基)-1-甲基-4H[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮杂草 (三唑仑), 5-(1-甲基丁基)-5-乙烯基巴比妥酸 (乙烯巴比妥), (1R,2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)-酚, (1R,2R,4S)-2-[二甲基氨基]甲基-4-(对-氟苄氧基)-1-(甲氧基苯基)环己烷醇, (1R,2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)-酚, (1S, 2S)-3(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)-酚, (2R,3R)-1-二甲基氨基-3(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-戊-3-醇, (1RS, 3RS, 6RS)-6-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己烷-1,3-二醇, 优选作为外消旋体, 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基2-(4-异丁基苯基)-丙酸酯, 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)苯基2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸酯, 3-(2-二甲基氨基甲基-环己-1-烯基)-苯基2-(4-异丁基-苯基)-丙酸酯, 3-(2-二甲基氨基甲基-环己-1-烯基)-苯基2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸酯, (RR-SS)-2-乙酰氧基-4-三氟甲基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯, (RR-SS)-2-羟基-4-三氟甲基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯, (RR-SS)-4-氯-2-羟基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯, (RR-SS)-2-羟基-4-甲基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯, (RR-SS)-2-羟基-4-甲氧基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯, (RR-SS)-2-羟基-5-硝基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯, (RR-SS)-2',4'-二氯-3-羟基-联苯基-4-羧酸

3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯和相应的立体异构化合物，在各种其中其相应衍生物，特别是酰胺类、酯类或醚类，并且在各种情况中其生理可接受化合物，特别是其盐和溶剂化物，特别优选盐酸盐、硫酸盐和糖酸盐。

本发明的方法特别适合于阻止阿片样物质活性成分的滥用，所述阿片样物质选自羟考酮，氢吗啡酮，吗啡，曲马朵和其生理可接受衍生物或化合物，优选其盐和溶剂化物，优选盐酸盐，硫酸盐或糖酸盐。

本发明的方法还特别适合于组织选自下列的阿片样物质活性成分的滥用：(1R, 2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)-苯酚，(2R,3R)-1-二甲基氨基-3-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-戊-3-醇，(1RS, 3RS, 6RS)-6-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己烷-1,3-二醇，(1R,2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)-苯酚，其生理可接受盐，优选盐酸盐、硫酸盐、糖酸盐，生理可接受对映异构体、立体异构体、非对映异构体和外消旋体和生理可接受衍生物，优选醚、酯或酰胺。

这些化合物及其制备方法公开在例如EP-A-693475和EP-A-780369中。相关描述在此引入作为参考并且实际上是本文内容的组成部分。

在本发明的方法中，使用至少一种合成和/或天然聚合物(C)，其在利用本申请所公开的方法测量时破裂强度至少为500 N，优选750 N。至少一种聚合物选自聚亚烷基氧化物，优选聚氧化亚甲基、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷，聚烯烃，优选聚乙烯，聚丙烯，聚氯乙烯，聚碳酸酯，聚苯乙烯，聚(甲基)丙烯酸酯，其共聚物，和至少两者所述聚合物或者两类聚合物的混合物优选用于所述目的。水溶液或水可溶胀聚合物特别适宜使用。优选高分子量、热塑性聚亚烷基氧化物。特别优选通过流变学方法测定的分子量至少0.5M、优选至少1M、特别优选1M至15M的聚环氧乙烷。这些聚合物在25℃下用RVF Brookfield型粘度计(纺锤号2 /转速2 rpm)测定5重量%水溶液粘度为4500 - 17600 cP，用所述粘度计(纺锤号1或3 /转速10 rpm)测定2重量%水溶液粘度为400至4000 cP，或者用所述粘度计(纺锤号2 /转速2 rpm)测定1重量%水溶液粘度为1650至10000 cP (参考Handbook of Pharmaceutical Excipients von Raymond C. Rowe等，第4版，2003，第460页)。

所述的聚合物优选以粉末形式使用。它们可以是水溶性的或者水可溶胀的。

相对于所述剂型的总重量而言，优选组分(C)的用量是20 - 99,9重量%，特别优选至少35重量%，非常特别优选至少50重量%。

可以使用的辅助物质(B)是用于固体剂型配制的常规已知辅助物质。这些优选是增塑剂，例如聚乙二醇含量为0,01 - 20重量%，特别优选达到15重量%和非常特别优选达到10重量%，影响活性成分释放的下列辅助物质优选是疏水性或亲水性的，优选亲水性聚合物，非常特别优选羟丙基甲基纤维素或羟基丙基纤维素，和/或抗氧剂。适当的抗氧剂是抗坏血酸、丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、抗坏血酸的盐、一流动甘油、亚磷酸、维生素C、维生素E和其衍生物，亚硫酸氢钠，特别优选丁基羟基甲苯(BHT)或丁基羟基苯甲醚 (BHA)和 $\alpha$ -生育酚。

相对于所述剂型的总重量而言，抗氧剂优选用量为0.01 - 10重量%，优选0.03 - 5重量%。

本发明的方法为了获得必要的破裂强度，可能还另外使用至少一种具有至少500N，优选750N的破裂强度的天然、半合成或合成蜡(D)，所述破裂强度利用本申请所述方法测定。优选软化点至少60℃的蜡。特别优选巴西棕榈蜡。巴西棕榈蜡是一种天然蜡，得自巴西棕榈的叶子并且软化点最高为90℃。当附加使用蜡组分时，它与至少一种聚合物(C)一起使用，优选与至少一种聚亚烷基氧化物一起使用，用量是使所述的剂型的利用本发明的方法测定的破裂强度为至少500 N，优选至少750 N。

令人惊奇地，通过挤出含有具有滥用潜在性的活性成分(A)的混合物并且借助于行星齿轮挤出机利用熔融方法，可以简单且可重复获得至少500 N的必要破裂强度，由此确保不能用常规工具进行剂型的粉碎并且由此使随后的滥用明显复杂化或被阻止。

为了实现本发明的方法，借助于行星齿轮挤出机将至少一种具有滥用潜在性的活性成分、一种或多种组分(C)和任选的蜡(D)、任选至少一种其他任选存在的下述防止滥用组分(a) - (f)和任选存在的辅助物质例如抗氧剂、增塑剂和/或延迟释放辅料加工得到本发明的剂型。

下面，行星齿轮挤出机在本发明方法中的应用参考图1和2进行解释。这些接受仅仅是举例而布限定本发明的一般性概念。

图1表示行星齿轮挤出机的一个工段和

图2表示操作行星齿轮挤出机的模式。

图1中表示本发明方法可以使用的行星齿轮挤出机。这种挤出机大致包括轴杆1，它相对于被挤出的上述组分的混合物的运输方向而言首先是进料螺杆5并且随后是在行星齿轮挤出机的模区(32)中带有纺锤头的中心纺锤体3。在这些纺锤体3四周优选排列3-7个行星纺锤体4，通过外壳6的形式的套管依次围绕。

在行星齿轮挤出机中，本发明制备药物剂型的方法中使用的组合物的挤出优选按照下面进行，参考图1。如箭头2所示，通过适当的粉末分配部件的方式将被挤出的组分分配，至少一个分配部件，通过进料装置7进入进料螺杆5的区域内并且通过其旋转(没有表示出驱动)沿中心纺锤体3的方向运输。本领域技术人员应理解可以在进料螺杆的区域内混合起始原料(组分)。然而，还可以将剂型的组分预混合并且经进料装置7使此混合物分配到进料螺杆5的区域内。在行星齿轮挤出机的进料区内，该混合物向挤出区(9)运输，在其中被加热直至组分(C)软化。在中心纺锤体3的区域内，即在挤出区域9中，加热的混合物被运输，任选地进一步被中心纺锤体3和行星纺锤体4的相互作用均化、压缩或致密化，并且运输到模区8，其中根据模区包括的孔如何，挤出一个或多个挤出的条。模的几何形状或孔的几何形状是可自由选择的。所以，模或孔径可以具有圆形、长圆形或椭圆形截面，其中圆形截面优选具有0.1mm-15 mm的直径并且长圆形结膜优选具有21 mm的最大长度和10mm的宽度。挤出模还可以是槽型模。优选地，模或孔具有圆形截面。本发明使用的行星齿轮挤出机的套管6和中心纺锤体两者可以加热或冷却。相应的温度调整，即加热或冷却，如此安排以使挤出的混合物具有相当于组分(C)的软化温度的平均温度并且布常规可能损害具有滥用潜在性的活性成分的温度。优选地，挤出的混合物的温度调节为低于180℃，优选低于150℃，但至少是组分(C)的软化温度。在至少塑化混合物的压缩和挤出下，得到破裂强度至少500 N的剂型。

在至少部分熔化的混合物挤出并且挤出的条任选冷却之后，切割挤出物(没有显示在图1中)。这种粉碎可以优选通过用回转或旋转刀、喷水刀具、金属丝、叶片或借助于激光刀具或超声刀具切碎挤出物来完成。

任选在冷却粉碎的挤出物之后，它们适宜以圆片的形式存在，它们任选地再次成形为剂型的最终形状，其中如果必要它们可以暴露在

加热下。

可以进行这种成形，例如成形为片剂，其中塑性挤出物在压缩模制下借助于两个反向旋转的轧辊、优选相互相对的凹口在塑化的轧辊套管内成形，其中凹口的构造决定了片剂的形状。

在各种情况中借助于任选加热的模具和至少一种成形冲还可以从逆压挤出物形成片剂。此后，优选使用粉碎挤出条后得到的圆柱形颗粒。除压缩模制为片剂之外，得到的这些颗粒或其他多颗粒形状，例如丸剂或球形，还可以包装在胶囊内以用作本发明制成的剂型。

在其他优选实施方式中，经挤出模具中多孔孔挤出的挤出条可以在冷却之后任选地以制绳的方式通过交错或缠绕固定在一起得到比单个挤出条更厚的条。这种条可以任选地通过与适当溶剂的溶剂处理或者通过加热至组分(C)的软化点来进一步加工，并且任选地按照上述粉碎方法除去溶剂和成形单个条。

图2表示贯穿行星齿轮挤出机的截面。在旋转中心纺锤体3四周排列至少3个，在此情形中举例6个，行星纺锤体4，其侧面41一方面与中心纺锤体3的侧面31相互作用并且另一方面与行星齿轮挤出机的套管6的侧面61相互作用。通过中心纺锤体3的旋转和各个侧面彼此的滚压，行星纺锤体4各自绕其自己的轴旋转，如箭头42所示，并且围着中心纺锤体4转动，如箭头43所示。以这种方式，本发明制备的剂型使用的组分混合物达到本发明所追求的压缩或压制。

如果必要，使用的行星齿轮挤出机可以不但包括挤出区(9)，二氢包括至少一个其他区，使挤出的混合物还可以任选地脱气。

本发明的方法可以间歇或连续进行，优选连续进行。

通过本发明方法得到的剂型全部在于它们由于具有其硬度而无法粉碎。这实际上排除了口服或非肠道，特别是静脉内或经鼻滥用。然而，为了防止本发明制备方法得到的剂型在超常外来作用下可能出现的切碎和/或粉碎的事件中的可能滥用，在优选实施方式中这些剂型可以进一步含有滥用复杂或滥用防止剂作为辅助物质。

所以，本发明得到的剂型除了至少一种具有滥用潜在性的活性成分以外可以含有至少一种聚合物组分(C)和任选的一种蜡(D)、至少一种下列组分：

(a)至少一种刺激鼻道和/或咽的物质，

(b)至少一种增强粘度的试剂，借助于必要最小量的含水液体，优选从剂型得到的水萃取液，形成凝胶，其优选在引入附加量的含水液体时保持视觉上可分辨，

(c)至少一种对于各个具有滥用潜在性的活性成分的拮抗剂，

(d)至少一种催吐剂，

(e)至少一种染料作为嫌恶剂，

(f)至少一种苦味物质。

组分(a)-(f)各自还分别适合于本发明得到的防止滥用的剂型。所以，组分(a)优选适合于防止所述剂型经鼻、口服和/或非肠道滥用，组分(b)优选适合于防止非肠道、特别是静脉内和/或经鼻滥用，组分(c)优选适合防止经鼻和/或非肠道、特别是静脉内滥用，组分(d)优选适合于防止非肠道、特别是静脉内和/或口服和/或经鼻滥用，组分(e)适合作为视觉遏止无对抗口服或非肠道滥用并且组分(f)适合于防止口服或经鼻滥用。至少一种上述组分按照本发明的联合使用可以更加有效地防止通过本发明方法获得的剂型的滥用。

例如，本发明得到的剂型还可以含有组合的两种或多种组分(a)-(f)，优选(a)、(b)和任选的(c)和/或(f)和/或(e)或(a)、(b)和任选的(d)和/或(f)和/或(e)。

在另一实施方式中，本发明的剂型可以含有所有组分(a)-(f)。

如果本发明的方法得到的剂型含有防止滥用组分(a)，本发明可以考虑的刺激鼻道和/或咽的物质是任意在经鼻道和/或咽滥用给药时给滥用者带来不适感的使他/她不愿或不能连续给药的物理反应的物质，例如灼烧，或者相应活性成分发生生理抵消作用的物质，例如增多鼻分泌或喷嚏。这些一般刺激鼻道和/或咽的物质还可以在非肠道给药、特别是静脉内给药时带来非常不适的感觉或者甚至无法忍受的疼痛。由此滥用者不愿或无法连续摄取所述的物质。

特别适合刺激鼻道和/或咽的物质时那些引起灼烧、瘙痒、喷嚏冲动、增多分泌的形成或者至少两种此类刺激的联合的物质。适当的物质及其常用的量对于本领域技术人员来说本身是已知的或者通过简单初步试验确定。

刺激鼻道和/或咽的物质组分(a)优选基于至少一种辣物质药物的一种或多种组分或者一个或多个植物部位。

相应的辣物质药物本身对于本领域技术人员来说是已知的并且公开在例如Dr. Hildebert Wagner的"Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe", 2版, 修订版, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart - New York, 1982, 第82页之后。相关描述在此引入作为参考并且实际上是本文的组成部分。

优选加入本发明得到的剂型作为组分的是一种或多种选自下列的至少一种辣物质药物的组分: *Allii sativi Bulbus*(大蒜), *Asari Rhizoma cum Herba*(细辛根和叶), *Calami Rhizoma*(省藤根), *Capsici Fructus* (辣椒), *Capsici Fructus acer* (红椒), *Curcumae longae Rhizoma*(姜黄根), *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*(爪哇姜黄根), *Galangae Rhizoma*(高良姜根), *Myristicae Semen*(肉豆蔻), *Piperis nigri Fructus* (胡椒), *Sinapis albae Semen*(白芥籽), *Sinapis nigri Semen*(黑芥籽), *Zedoariae Rhizoma*(蓬莪术根)和*Zingiberis Rhizoma*(姜根), 特别优选自*Capsici Fructus*(辣椒), *Capsici Fructus acer*(红椒)和*Piperis nigri Fructus* (胡椒)。

辣物质药物的组分包括邻-甲氧基(甲基)-苯酚-化合物, 酰胺化合物, 芥油或硫化物化合物或其衍生的化合物。

特别优选至少一种辣物质药物的组分选自肉豆蔻油醚、榄香素、异丁子香酚、 $\alpha$ -细辛脑、黄樟脑、姜醇类, *Xanthorrhizol*, 辣椒生物碱, 优选辣椒碱、辣椒碱衍生物, 例如N-香兰基-9E-十八烯酰胺, 二氢辣椒碱, 去甲二氢辣椒碱, 高辣椒碱, 降辣椒碱和*Nomocapsaicin*, 胡椒碱, 优选反式-胡椒碱, 芥子油苷, 优选基于非挥发性芥子油, 特别优选基于对-羟基苄基芥子油, 甲硫基芥油或甲基活性剂芥子油, 和这些组分衍生的化合物。

如果使用相应辣物质药物的一种或多种组分, 其在本发明方法获得的一个剂量单位中的量优选是0.001-0.005重量%, 相对于剂量单位的总重量。

一个剂量单位是指分开或可分开给药的单位, 例如片剂或胶囊。

通过本发明方法得到的剂型优选含有相应辣物质药物的剂型可以优选含有相应辣物质药物的植物部位的量是0.01-30重量%, 特别优选0.1-0.5重量%, 在各种情况中相对于剂量单位的总重量计。

本发明得到的防止滥用的剂型的另一选择包括加入至少一种粘度

增强剂作为该剂型的另一防止滥用的组分(b), 该剂型在借助于必要量的含水液体, 形成含有从所述剂型获得的萃取物的凝胶, 该凝胶世界上不可能安全给药并且在引入到另外量的含水液体时保持可见的区别。

出于本发明可见的区别的目的是指, 借助于必要最低量的含水液体形成的含活性成分的凝胶在适当借助于皮下注射针头在37℃下引入到一定量的含水液体时, 基本上保持不溶并且粘合, 无法直接以安全非肠道、特别是静脉内给药的方式分配。所述物质优选保持视觉上可分辨至少1分钟, 优选10分钟。

萃取物粘度的增高导致它更加难以或者甚至不能经过针头或注射。如果凝胶保持可见的区别, 这是指引入到一定量的含水液体中得到的凝胶, 例如注射到血液中, 首先保持为大量粘结线的形式, 虽然它实际上在机械作用下破碎为较小的碎片, 但它在以经非肠道给药、特别是静脉内的方式安全给药时无法分配或者甚至溶解。与至少一种任选的现有组分(a)或C至(e)混合时, 这还造成不适的灼烧、呕吐、坏味道和/或视觉遏止。

因此此类凝胶的静脉内给药极大可能造成对滥用者健康的严重损害。

为了证明粘度增强剂是否适合作为组分(b)用于本发明得到的剂型, 将活性成分与粘度增强剂混合并且在25℃温度下悬浮在10ml水中。如果由此形成的凝胶满足上述条件, 该相应的粘度增强剂适合防止或避免本发明所得剂型的滥用。

如果将组分(b)加入到本发明得到的剂型中, 使用一种或多种粘度增强剂, 其选自微晶纤维素和11重量%羧甲基纤维素钠(Avicel® RC 591), 羧甲基纤维素钠(Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), 聚丙烯酸(Carbopol®980 NF, Carbopol®981), 槐树豆粉(Cesagum®LA-200, Cesagum®LID/150, Cesagum®LN-1), 果胶例如柑橘属果胶(Cesapectin®HM Medium Rapid Set), 苹果果胶, 柠檬皮的果胶, 蜡质玉米淀粉(C\*Gel 04201®), 藻酸钠(Frimulsion ALG (E401)®), 瓜儿粉(Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), 微小角叉菜胶(Frimulsion D021®), 刺梧桐胶, Gellan树胶(Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), 半乳糖甘露聚糖(Meyprogat 150®), Tara石粉(Polygum



43/1<sup>®</sup>), 丙二醇藻酸酯(Protanal-Ester SD-LB<sup>®</sup>), 透明质酸钠, 黄芪胶, Tara树胶(Vidogum SP 200<sup>®</sup>), 发酵的多糖Welan树胶(K1A96), 黄原胶(Xantural 180<sup>®</sup>)。特别优选黄原胶。括号中给出的名称是已知市售的材料的商品名。通常, 粘度增强剂的0.1-5重量%的量足以满足上述条件。

所用的组分(b)粘度增强剂适宜存在于本发明得到的剂型中并且含量为至少5mg/剂量单位, 即每个给药单位。

在本发明的特别优选实施方式中, 用作组分(b)的粘度增强剂是那些在用必要的少量含水液体萃取剂型时形成封闭气泡的凝胶。所得凝胶区别于浑浊外观, 它们给潜在的滥用者提供了附加的视觉警告并且阻碍他/她将凝胶非肠道给药。

组分(C)还可以任选地充当附加的粘度增强剂, 她借助于必要的少量含水液体形成凝胶。

还可以在本发明所得剂型中以空间上分开的方式配制粘度增强剂和其他组分者。

为了阻碍和防止滥用, 按照本发明得到的剂型可以进一步含有组分(c), 也就是一种或多种具有滥用潜在性的活性成分的一种或多种拮抗剂, 其中拮抗剂优选与本发明所得剂型的其余组分在空间上分开, 并且但正确使用不会出现任何副作用。

适合防止活性成分滥用的适当拮抗剂是本领域技术人员本身已知的并且可以存在于本发明得到的剂型中, 或者是相应衍生物的形式, 特别是酯或醚, 或者在各种情况中是相应生理可接受混合物的形式, 特别是其盐或溶剂化物的形式。

如果剂型中存在的活性成分是阿片样物质, 所用的拮抗剂优选是纳洛酮、纳曲酮、Nalmefen、Nalid、Nalmexon、纳洛芬或Naluphin, 在各种情况中任选地是相应生理可接受化合物的形式, 特别是碱、盐或溶剂化物的形式。当提供组分(c)时, 相应拮抗剂的用量优选每个剂型中是至少1 mg, 特别优选3 - 100 mg的量, 非常特别优选5 - 50mg的量, 即每个给药单位。

如果本发明获得的剂型含有兴奋剂作为活性成分, 所述的拮抗剂优选自Neuroleptic, 优选至少一种选自氟哌啶醇、异丙嗪、氟奋乃静、奋乃静、左美丙嗪、硫利达嗪、培拉嗪、氯丙嗪、氯普噻吨、珠氯噻醇、氟哌噻吨、氯丙嗪、佐特平、苯哌利多、哌泮哌隆、甲哌丁苯和

溴哌醇。

本发明得到的剂型优选含有本领域技术人员已知的常规治疗剂量的这些拮抗剂，特别优选每个给药单位含有2或3倍常规剂量。

如果联合使用能够阻碍或防止按照本发明得到的含有组分(d)的剂型的滥用，可以包含至少一种催吐剂，它优选在空间上与本发明所得剂型的其他组分分开排列并且当正确使用吋，应不在机体内产生影响。

适合防止活性成分滥用的催吐剂对于本领域技术人员来说是已知的并且可以存在于本发明得到的剂型中或者是相应衍生物的形式，特别是酯或醚，或在各种情况中是相应生理可接受化合物的形式，特别是其盐或溶剂化物的形式。

给予一种或多种*ipecacuanha*(吐根)的组分的催吐剂，优选基于吐根碱组分的催吐剂可能是本发明所得剂型优选的，例如Prof. Dr. Hildebert Wagner的"*Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe*"中所述的，第2版，Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982。相关文献内容在此引入作为参考并且实际上是本文的组成部分。

本发明得到的剂型可以优选含有催吐吐根碱作为组分(d)，优选含量至少3mg，特别优选至少10 mg和非常特别优选至少20 mg每个剂量，即给药单位。

阿朴吗啡还可以优选用作催吐剂用于进一步防止滥用，优选美国给药单位含量至少3mg，特别优选至少5 mg并且非常特别优选至少7 mg。

如果本发明得到的剂型含有组分(e)作为附加的防止滥用的辅助物质，此类染料的使用给相应水溶液带来浓重颜色，特别是当试图萃取非肠道给药、优选静脉内给药的活性成分时，该颜色对于滥用者来说可以充当嫌恶剂。通常从活性成分的水溶液方式开始的口服滥用还可以在这种颜色作用下被阻止。适当的染料和必要嫌恶作用所需的用量可以参见WO 03/015531，其中相应的内容应当实际上是本申请的组成部分并且由此引入作为参考。

如果本发明得到的剂型含有组分(f)作为其他防止滥用的辅助物质，加热至少一种苦味物质并且由此破坏剂型的味道也防止口服和/或

经鼻滥用。

适当的苦味物质和有效用量参见US2003/0064099 A1，其相关内容应当实际上是本申请的内容并且由此引入作为参考。适当的苦味物质优选是芳族油，优选薄荷油、桉树油、苦杏仁油、薄荷醇、果香物质，优选来自柠檬、橙子、白柠檬、葡萄的物质或其混合物，和/或地那铵苯甲酸盐(Bitrex®)。特别优选使用地那铵苯甲酸盐。本发明得到的固体剂型适合口服、阴道或直肠给药，优选口服给药，施用给人或动物。

本发明得到的口服给药剂型可以以所述的多颗粒形式存在，优选是颗粒的形式，优选圆柱形、球形、珠形或丸形，任选地包装在胶囊或压缩模制为片剂。优选地，多颗粒形状最小尺寸为0.1mm-10 cm，特别优选0.1-3.0 mm的范围，特别优选0.5-2mm的范围内。

在另一特别优选实施方式中，本发明得到的剂型设定为片剂、胶囊的形式，或者是口服渗透治疗体系(OROS)的形式，优选如果还存在至少一种其他防止滥用的组分(a)-(f)。

如果组分(c)和/或(d)和/或(f)存在于本发明得到的剂型，必须小心使用以确保它们以这样的方式配制或者以这样的低剂量存在，即当正确给药时，该剂型能够实际上不会产生损害患者或者活性成分功效的作用。

如果本发明制备的剂型含有组分(d)和/或(f)，剂量必须这样选择，但正确口服给药时，不会引起副作用。然而，如果剂型的预期剂量是非故意性地超出，特别是被儿童使用，或者在滥用行为中，会产生恶心或呕吐倾向或者不良感觉。组分(d)和/或(f)仍然可以被正常口服给药的患者耐受的组分(d)和/或(f)可以通过本领域技术人员通过简单初步试验来测定。

然而，无论是否本发明制备的剂型事实上无法粉碎，含有组分组分(c)和/或(d)和/或(f)的剂型产生保护作用，这些应当优选以这样的剂量使用，该剂量足够高以便在滥用给药时它们给滥用者带来强烈的副作用。这优选通过将至少一种或多种活性成分与组分组分(c)和/或(d)和/或(f)在空间上分开来达到，其中一种或多种活性成分存在于至少一个亚单位(X)中并且组分(c)和/或(d)和/或(f)存在于至少一个(Y)中，并且其中当剂型准确给药时，组分(c)、(d)和(f)对摄取和/或在机体中不产生其作用并且直径的其余组分，特别是组分(C)也如此。

如果本发明的剂型含有至少两种组分(c)和(d)或(f),这些可以各自存在于相同或不同的亚单位(Y)中。优选地,当存在时,所用组分(c)和(d)和(f)存在于一个和相同的亚单位(Y)中。

出于本发明的目的,亚单位是固体制剂,在各种情况中,除本领域技术人员已知的常规辅助物质以外,其含有活性成分,优选还含有至少一种聚合物(C)和任选地含有至少一种任选存在的组分(a)和/或(b)和/或(e),或优选在各种情况中含有至少一种聚合物(C)和拮抗剂和/或催吐剂和/或组分(e)和/或组分(f)和任选地至少一种任选存在的组分(a)和/或(b)。如果希望或需要机械技巧时,必须小心进行以确保各个亚单位按照上述方法按照本发明配制。

将本发明制备的剂型的活性成分与亚单位(X)和(Y)中的组分(c)或(d)或(f)分开直径的一个主要优点在于,当正确给药时,组分(c)和/或(d)和/或(f)在摄取和/或在机体内难以释放或者以很小的无法产生损害患者或者治疗效果的作用的量存在,或者在穿过患者机体时,他们只是局部释放,其中它们不足以吸收到有效。当所述的剂型正确给药时,优选组分(c)和/或(d)和/或(f)难以释放到患者的机体内或者它们不被患者注意。

本领域技术人员应懂得,上述条件可以根据所用的特定组分(c)、(d)和/或(f)的功能以及亚单位和剂型的配制的功能来改变。对于特定剂型的最近配制可以通过简单的初步试验来测定。什么是生活,如果必须防止滥用,各亚单位含有聚合物(C)并且已经以所述方式配制并且按照本发明制备。

与预期相反,滥用者成功地粉碎本发明得到的剂型,其亚单位(Y)中含有组分(c)和/或(e)和/或(d)和/或(f),出于滥用活性成分的目的并且用适当萃取剂萃取得到的粉末,不但活性成分二氢特定组分(c)和/或(e)和/或(f)和/或(d)应以其无法很容易与活性成分分开的形式得到,由此当该剂型已经捣碎给药时,特别是经口服和/或非肠道给药时,其应对摄取和/或在体内产生其作用并且对滥用者产生与组分(c)和/或(d)和/或(f)相应的副作用,当实体萃取活性成分时,颜色将充当嫌恶剂并且由此组织该剂型的滥用。

其中一种或多种活性成分与组分(c)、(d)和/或(e)在空间上分开、优选配制在不同亚单位中的剂型可以按照本发明以不同的方式配制,其

中此类剂型的相应亚单位可以分别彼此以任何所需空间排列方式存在，条件是满足组分(c)和/或(d)的上述释放条件。

本领域技术人员应理解任选存在的(a)和/或(b)可以适当配制在本发明制备的剂型中，特别是在亚单位(X)和(Y)中，条件是在正确给药时防止滥用的作用和活性成分的释放不会受到制剂形状的伤害并且聚合物(C)优选含在在制剂中并且制剂优选按照本发明的方法进行。

在本发明制备的剂型的优选实施方式中，亚单位(X)和(Y)以多颗粒形式存在，其中优选颗粒、球形、珠形或丸形并且亚单位(X)和(Y)选择相同的形式，即形状，由此不可能将(X)与(Y)通过机械筛选分开。多颗粒形式优选的尺寸范围是0.1-3mm，优选0.5-2 mm。

多颗粒形式的亚单位(X)和(Y)还可以优选包装在胶囊内或压缩模制为片剂，其中在各种情况中最终剂型以这样的方式进行，亚单位(X)和(Y)还保留在所得剂型。

相同形状的多颗粒亚单位(X)和(Y)应当不但彼此视觉无法分辨，由此滥用者无法通过简单的挑选将它们彼此分开。例如，这可以通过涂覆相同的涂层来实现，除了伪装功能之外，还可以具有其他功能，例如延迟释放一种或多种活性成分并且准备最终耐受胃液对特定亚单位。

在本发明的另一优选实施方式中，亚单位(X)和(Y)在各种情况中彼此分层排列。

层压亚单位(X)和(Y)优选以这种目的在本发明制备的剂型中彼此相对垂直或者水平排列，其中在各种情况中一个或多个分层亚单位(X)和一个或多个分层亚单位(Y)可以存在于剂型中，由此除了优选层顺序是(X)-(Y)或(X)-(Y)-(X)之外，可以考虑任何所其为的其他层顺序，任选地与含有组分(a)和/或(b)的层联合。

本发明制备的另一优选剂型是一种其中亚单位(Y)形成核心，其完全被亚单位(X)包封，其中分开的层(Z)可以存在于所述的层之间。这样的结构优选还适合于上述多颗粒形式，其中亚单位(X)和(Y)两者任选地存在于分开的层(Z)，其应当适当符合本发明的硬度要求，随后利用本发明的方法配制为一个和相同的多颗粒形式。

在本发明制备的剂型的另一优选实施方式中，亚单位(X)形成核心，其被亚单位(Y)包封，其中后者含有至少一个从核心导向剂型表面

的通道。

本发明制备的剂型可以在一层的亚单位(X)和一层的亚单位(Y)之间在各种情况中含有一种或多种,优选一种,任选的可溶胀认可层(Z),其作用是在空间上分开亚单位(X)和(Y)。

如果本发明制备的剂型以至少部分垂直或水平的排列包括分层的亚单位(X)和(Y)和任选存在的独立层(Z),剂型优选采取片剂、共挤出物或薄片的形式,其已经通过本发明的方法制成。

在一特别优选的实施方式中,亚单位(Y)的整个自由面和任选的至少一部分的亚单位(X)的自由面和任选至少部分的任选存在的独立层(Z)的自由面可以用至少一种屏障层(Z')涂层,该涂层阻止组分(c)和/或(e)和/或(d)和/或(f)的释放。屏障层(Z')应当适当满足本发明的硬度条件。

本发明制备的剂型的另一特别优选实施方式含有垂直或水平排列的亚单位(X)和(Y)的层和至少一种排列在其中的推层(p),和任选的独立层(Z),在该剂型中层结构的整个自由面由亚单位(X)和(Y)组成,并且所述的推层和任选存在的独立层(Z)提供了半透涂层(E),其可渗透释放介质,即常规生理液体,但基本上不渗透活性成分和组分(c)和/或(d)和/或(f),并且其中该涂层(E)含有至少一个释放亚单位(X)区域内的活性成分的开口。

本领域技术人员已知相应的剂型,例如称作口服渗透治疗体系(OROS),作为适当的材料及其制备方法具体参见US 4,612,008、US 4,765,989和US 4,783,337。相应的内容由此引入作为参考并且实际上是本文的组成部分。

在另一优选实施方式中,本发明制备的剂型的亚单位(X)是片剂的形式,侧面和任选的其两个主面的一个用含有组分(c)和/或(d)和/或(f)的屏障层(Z')覆盖。

本领域技术人员应理解各个剂型的本发明制备中使用的亚单位(X)和(Y)的辅助物质和任选存在的独立层(Z)和/或屏障层(Z')将随着任选存在的组分(a)和/或(b)和/或(e)的功能和组分(c)和/或(d)和/或(f)的功能而变化。具有所需形状的材料在各种情况中本身是本领域技术人员已知的。

如果从本发明制备的剂型的亚单位(Y)中释放组分(c)和/或(d)和/或(f)借助于覆盖层被阻止,优选屏障层,所述的亚单位可以由本领域技

术人员已知的常规物质组成, 优选含有至少一种聚合物(C)并且优选按照本发明制备。

如果相应屏障层(Z')不能阻止组分(c)和/或(d)和/或(f)的释放, 亚单位的材料应当进行选择以实际上防止特定组分(c)和/或(d)从亚单位(Y)释放。

下面所述的适合制备屏障层的材料可以优选用于此目的并且应当优选含有至少一种聚合物(C)以满足硬度条件。

优选的材料是那些选择下列的材料: 烷基纤维素, 羟基烷基纤维素, 葡聚糖, 紫胶聚糖(Scleroglucanen), 甘露聚糖, 黄原胶, 聚[二(对-羧基苯氧基)丙烷和癸酸]的共聚物, 优选摩尔比为20:80 (以商品名 Polifeprosan 20<sup>®</sup>出售), 羧甲基纤维素, 纤维素醚, 纤维素酯, 硝基纤维素, 基于(甲基)丙烯酸的聚合物及其酯, 聚酰胺, 聚碳酸酯, 聚烯, 聚亚烷基二醇, 聚氧化亚烷基, 聚亚烷基对苯二甲酸酯, 聚乙烯醇, 聚乙烯醚, 聚乙烯酯, 卤化聚乙烯, Polyglycolide, 聚硅氧烷及其共聚物。

特别适合的材料可以选自甲基纤维素, 乙基纤维素, 羟基丙基纤维素, 羟基丙基甲基纤维素, 羟基丁基甲基纤维素, 醋酸纤维素, 丙酸纤维素(低、中或高分子量), 醋酸丙酸纤维素, 醋酸丁酸纤维素, 醋酸邻苯二甲酸纤维素, 羧甲基纤维素, 三醋酸纤维素, 纤维素硫酸钠, 聚甲基丙烯酸甲酯, 聚甲基丙烯酸乙酯, 聚甲基丙烯酸丁酯, 聚甲基丙烯酸异丁酯, 聚甲基丙烯酸己酯, 聚甲基丙烯酸异癸酯, 聚甲基丙烯酸十二烷基酯, 聚甲基丙烯酸苯酯, 聚丙烯酸甲酯, 聚丙烯酸异丙酯, 聚丙烯酸异丁酯, 聚丙烯酸十八烷基酯, 聚乙烯, 低噻啉聚乙烯, 高噻啉聚乙烯, 聚丙烯, 聚乙二醇, 聚环氧乙烷, 聚对苯二甲酸亚甲酯, 聚乙烯醇, 聚乙烯异丁基醚, 聚乙烯醋酸酯和聚氯化乙烯。

特别适当的共聚物可以选自甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸异丁酯的共聚物, 甲基乙烯基醚和高分子马来酸的共聚物, 甲基乙烯基醚和马来酸一乙酯的共聚物, 甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物和乙烯醇和醋酸乙烯酯的共聚物。

特别适合配制屏障层的其他材料是淀粉填充的聚己内酯(WO98/20073), 脂族聚酯酰胺(DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), 脂族和芳族聚酯尿烷(DE 19822979), 聚羟基烷酸酯, 特别是聚去甲丁酸酯, 聚去甲戊酸酯, 酪蛋白(DE 4 309 528), 聚交酯

和共聚交酯(EP 0 980 894 A1)。相关内容在此作为参考引入并且实际上是本文的组成部分。

上述材料可以任选地与本领域技术人员已知的其他常规辅助物质混合，优选选自甘油基一硬脂酸酯，半合成甘油三酯衍生物，半合成甘油酯，氢化蓖麻油，甘油基棕榈酰硬脂酸酯，硬脂酸，硬脂酸钠，聚乙烯吡咯烷酮，明胶，硬脂酸镁，硬脂酸镁，硬脂酸钠，滑石粉，苯甲酸钠，破碎和胶体二氧化硅，脂肪酸，确定的甘油三酯，甘油酯，聚氧化烷二醇及其衍生物。

如果本发明制备的剂型含有独立层(Z')，如同为覆盖的亚单位(Y)，该层可以优选由上述屏障层所述的材料组成。本领域技术人员应理解活性成分或组分(c)和/或(d)从特定亚单位的释放可以通过该独立层的厚度来控制。

本发明制备的剂型可以含有一种或多种的至少部分盐水释放形式的活性成分，其中延迟释放借助于常规材料和本领域技术人员已知的方法来达到，例如将活性成分包埋在延迟释放基质中或者通过涂覆一种或多种延迟释放层。然而，活性成分的释放必须控制由此在各种情况中满足上述条件，例如在正确施用剂型时，一种或多种活性成分实际上在任选存在的组分(c)和/或(d)可能产生损害作用之前已经完全释放。

通过延迟释放，活性成分的释放可以如此控制，从而剂型每天给药2次或1次已经足够，这特别适合与含止痛的阿片样物质活性成分的情况。

本发明制备的剂型的控释优选通过将活性成分包埋在基质中获得。辅助物质充当控制活性成分释放的基质材料。例如，基质材料可以是亲水性的胶凝剂，活性成分从该基质的释放主要经过扩散，或者疏水性材料，活性成分从该基质主要经过从基质内的孔扩散。

本领域技术人员已知的生理可接受疏水性材料可以用作基质材料。聚合物，特别优选纤维素醚、纤维素酯和/或丙烯酸树脂用作亲水性基质材料。乙基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、羟基丙基纤维素、羟基甲基纤维素、聚(甲基)丙烯酸和/或其衍生物，例如其盐、酰胺或酯非常特别优选作为基质材料。

还优选从疏水性材料制备的基质材料，例如疏水性聚合物、蜡、



脂肪、长链脂肪酸、脂肪醇或相应的酯或醚或其混合物。C12-C30脂肪酸的一 - 或二甘油酯和/或C12-C30脂肪醇和/或蜡或其混合物特别优选用作疏水性材料。

还可以使用上述亲水性和疏水性材料的混合物作为基质材料。

组分(C)和任选存在的组分(D)还可以进一步充当附加的基质材料。

如果按照本发明制备的剂型用于口服给药,还可以优选含有耐胃液的涂层并且溶解性是释放环境的pH值的函数。通过这种涂层方式,可以包装按照本发明制备的剂型经过胃而不溶解并且活性成分只在肠内溶解。耐受胃液的涂层优选在5-7.5的pH值下溶解。按照本发明制备的剂型还可以提供延迟释放涂层。

活性成分的延迟释放和耐胃液和/或延迟释放涂层的应用的相关材料和方法是本领域技术人员已知的,例如从Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart的"Coated Pharrnaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials",第1版,1998, Medpharm Scientific Publishers。相关文献内容在此引入作为参考并且实际上是本文的组成部分。

#### 参考编号的目录

- 1 轴杆
- 2 产物(混合物)流动的方向(挤出方向)
- 3 带有纺锤头的中心纺锤体32
- 31 中心纺锤体侧面
- 4 行星纺锤体
- 41 行星纺锤体侧面
- 42 行星纺锤体围绕其自身轴旋转的方向
- 43 行星纺锤体围绕中心纺锤体旋转的方向
- 5 进料螺杆
- 6 外壳(套管)
- 61 外壳侧面
- 7 进料装置
- 8 模区

## 9 挤出区

### 测定破裂强度的方法

为了证明材料释放可以用作组分(C)或(D)，将材料用150N的外力在至少相当于聚合物软化点的温度下压缩模制形成直径10 mm且高度5mm的片剂，并且借助于材料的DSC图测定。采用以这种方式制备的片剂，采用下述装置按照欧洲药典1997，的143和144页，方法2.9.8公开的测定片剂破裂强度的方法测定破裂强度。用于测量的装置是"Zwick Z 2.5"材料检验器， $F_{\max} = 2.5 \text{ kN}$ ，最大起模(draw max.)是1150命名并且设置包括1柱和1纺锤体，100mm后的空隙并且试验速度在0.1 - 800 mm/min之间调整和试验控制软件。用加压活塞进行测定，其带有旋入插件和圆柱体(直径10mm)，外力传感器， $F_{\max} 1 \text{ kN}$ ，直径 = 8 mm，分类0.5是自10N，分类1是自2N至ISO 7500-1，并且试验者的试验证书M到DIN 55350-18 (Zwick-Bruttokraft  $F_{\max} = 1.45 \text{ kN}$ )(所有装置购自Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, 德国)并且序列号BTC-FR 2.5 TH. D09是指检验器，序列号Bestell-Nr. BTC-LC 0050N. P01是指外力传感器，序列号BO 70000 S06是指向心装置。

图3表示测定片剂的破裂强度，特别是片剂(4')调整装置(6')在此过程之前和之中用于此目的。此时，将片剂(4')夹在施力装置的上加压板(1')和下加压板(3')之间(没有表示)借助于2个双半夹具(2')，其在各种情况中一旦空隙(5')需要调节时紧紧固定上下加压板并且向心固定被测定的片剂。在各种情况中空隙(5')可以通过水平向外或向内移动在加压板上的双半夹具来确定。

所述的片剂能够在特定负荷下抗破裂，这不但包括没有破裂的，而且包括可以在外力作用下变形的。

按照本发明得到的剂型的破裂强度是通过所述的测定方法测定，其中还可以测定除片剂以外的剂型。

本发明参考下列实施例解释。这些解释仅仅是举例并且部对本发明的一般概念构成限定。

## 实施例1

组分	每片	完整批次
曲马朵 HCl	150.0 mg	314 g
聚环氧乙烷, NF, MW 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	108.8 mg	228 g
羟丙基甲基纤维素 (Metholose 90 SH 100 000)	11.2 mg	24 g
聚乙二醇 (PEG 6000)	13.7 mg	29 g
丁羟基甲苯	2.6 mg	5 g
总重量	286.3 mg	600 g

将组分在自由沉降混和器中混合15分钟, 之后将粉末混合物分配到BCG 10型行星齿轮挤出机中, 该挤出机带有4个行星纺锤体, 得自LBB Bohle (Ennigerloh, 德国)。以3.0kg/秒按照重量分析进行分配。挤出机安装有8mm直径挤出模。挤出以28.6 rpm的转速进行并且产品温度约88℃。

一旦将挤出条冷却至室温, 将其切割成圆片, 其在各种情况中的重量相当于最终形成的片剂的重量。在EKO的EKO型偏心压机中借助于压片工具将圆片转化为片剂, 所述的压片工具包括直径10mm和弯曲半径8mm的圆冲。

按照本申请所述测定片剂的破裂强度。当暴露在500N的外力下是片剂未破裂。所以片剂用锤子无法粉碎, 用研棒和研钵也无法粉碎。

制剂中活性成分的体内释放是在桨叶搅拌器中用铅锤按照欧洲药典所述方法测定, 介质释放的温度是37℃并且搅拌器的转速为75min<sup>-1</sup>。所用释放介质是肠液, pH 6.8。在各种情况中用分光光度法测定释放到溶解介质内的活性成分的量。

时间	活性成分释放的量
30 分钟	21%
240 分钟	86%
480 分钟	93%
720 分钟	91%

## 实施例2

组分	每片	完整批次
曲马朵 HCl	100.0 mg	314 g
聚环氧乙烷, NF, MW 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	72.5 mg	228 g
羟丙基甲基纤维素 (Metholose 90 SH 100 000)	7.5 mg	24 g
聚乙二醇 (PEG 6000)	9.1 mg	29 g
丁羟基甲苯	1.7 mg	5 g
总重量	183.3 mg	600 g

将组分在自由沉降混和器中混合15分钟，之后将粉末混合物分配到BCG 10型行星齿轮挤出机中，该挤出机带有4个行星纺锤体，得自LBB Bohle (Ennigerloh, 德国)，并且挤出模带有60孔，各自的直径为1mm。以3.0kg/秒按照重量分析进行分配。挤出以28.6 rpm的转速进行并且产品温度约88℃。

一旦挤出的条冷却至室温，将其切割为长度1命名的圆柱形丸粒，将其包装在胶囊内。

按照本申请所述的方法测定丸粒的破裂强度。当施加500N外力时没有出现破裂。所以片剂用锤子无法粉碎，用研棒和研钵也无法粉碎。

制剂中活性成分的体内释放是在桨叶搅拌器中用铅锤按照欧洲药典所述方法测定，介质释放的温度是37℃并且搅拌器的转速为75min<sup>-1</sup>。所用释放介质是肠液，pH 6.8。在各种情况中用分光光度法测定释放到溶解介质内的活性成分的量。

时间	活性成分释放的量
30分钟	58%
60 分钟	81%
240分钟	96%
480分钟	99%

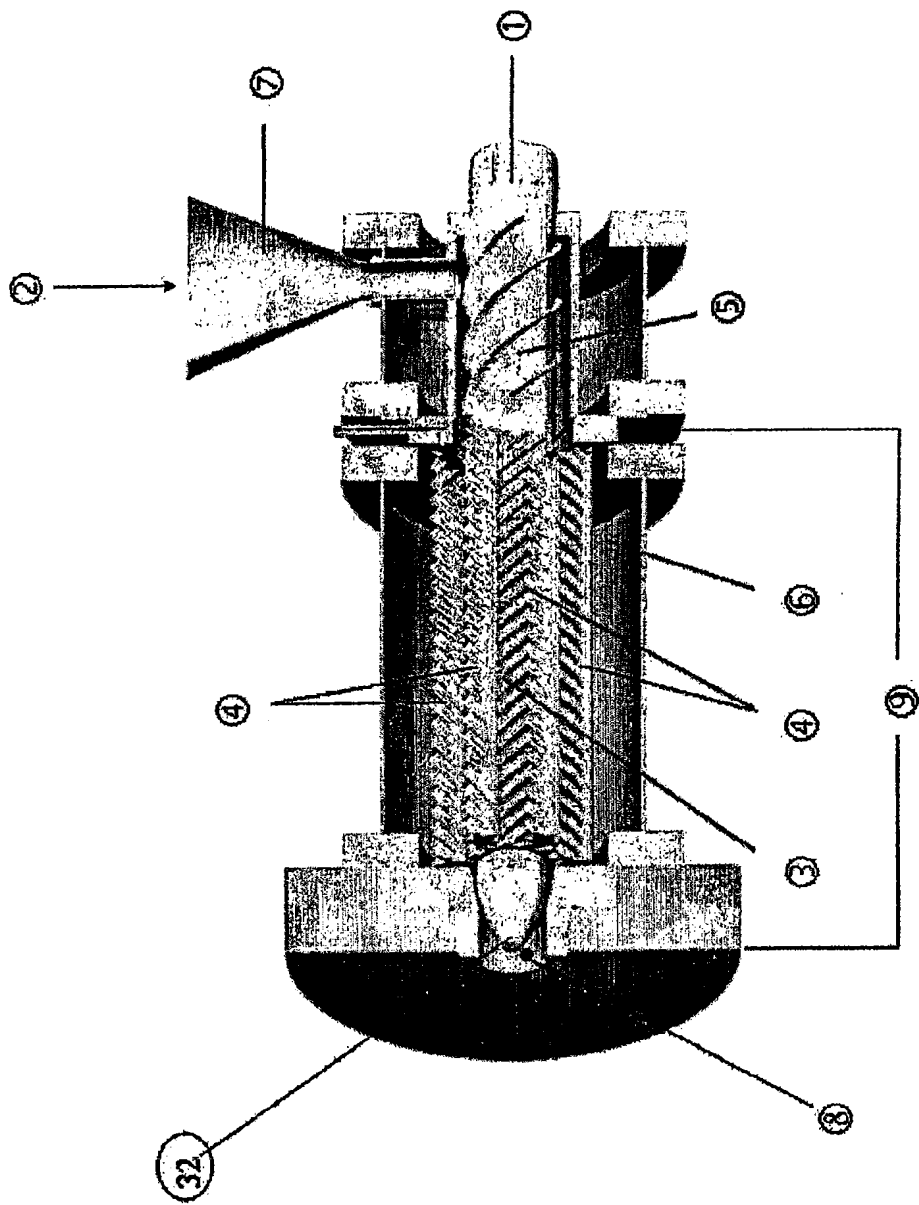


图 1

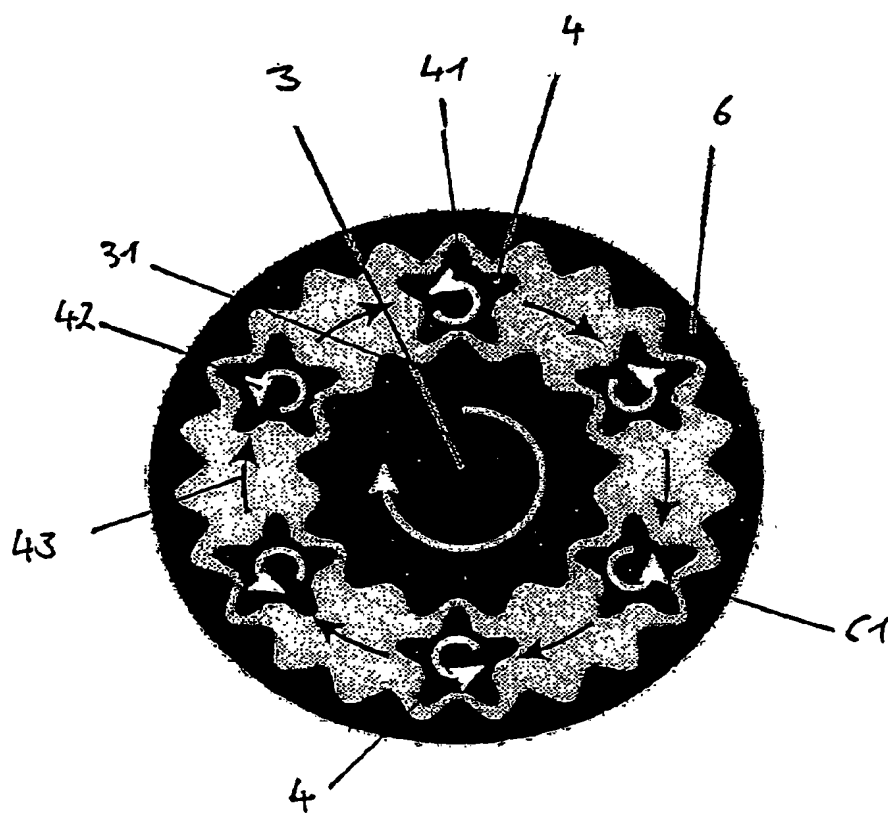


图 2

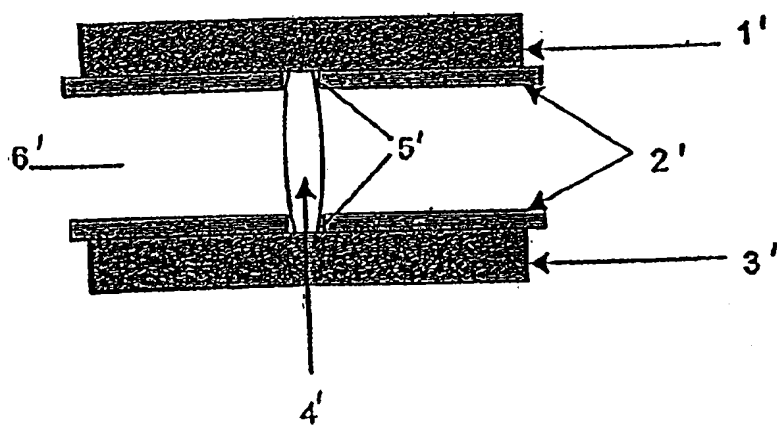


图 3